

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Freiburg
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. Ludwig Heilmeyer

**Inhalationsuntersuchungen
mit radioaktivem Calcium (Ca^{45})
beim Meerschweinchen**

Auszug aus
Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von
Ernst Schroff
geboren in
Konstanz

1966

Dekan: Prof. Dr. med. Kalkoff
Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. Ludwig Heilmeyer



Digitized by the Internet Archive
in 2026



HERAUSGEGEBEN UNTER MITWIRKUNG DES FACHAUSSCHUSSES FÜR AEROSOLFRAGEN IN DER
FRAUNHOFER GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG, MÜNCHEN

11. JAHRGANG

FEBRUAR 1964

NR. 5

F. K. SCHATTAUER-VERLAG · STUTTGART 1

Inhalationsuntersuchungen mit radioaktivem Calcium (Ca^{45}) beim Meerschweinchen*

*Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. L. Heilmeyer)*

W. Schiessle, I. Schmidtke, K. Philipp und E. Schroff**

Heubner und Rona veröffentlichten 1919 Untersuchungen über die Aufnahme von Calciumchlorid ins Blut nach Zufuhr auf verschiedenen Applikationswegen. Sie fanden eine ausgezeichnete Resorption im Atemtrakt. Bei allen Tieren (Katzen) wurde eine Steigerung des Blutkalkes um ein Drittel über den Normalwert erzielt. Die Aufnahme über die Lungen war so beträchtlich, daß ein Teil der Tiere unter Vergiftungserscheinungen ad exitum kam.

Guglielmi und Mitarb. ließen 1959 9 Kaninchen radioaktives Calcium inhalieren. Die Zusammensetzung des Inhalates, Versuchsanordnung und Meßgrößen sind nicht angegeben. Als Ergebnis wurde lediglich mitgeteilt, daß in der Lunge nach 24 Stunden noch eine deutliche Radioaktivität vorhanden war. Im Zusammenhang mit hohen Werten in der Tibia nahmen die Autoren eine allmähliche Abgabe des Ca^{45} von der Lunge an die übrigen Körperorgane, insbesondere den Knochen, an.

* Herrn Prof. Dr. L. Heilmeyer zum 65. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

** Wesentliche Teile der vorliegenden Arbeit werden von Ernst Schroff als Dissertation der Med. Fakultät der Univ. Freiburg/Br. vorgelegt.

Für Literaturangaben:

Wir haben Radiocalcium in unser Arbeitsprogramm mit radioaktiven Aerosolen [Schiessle (2, 3), Schiessle und Mitarb. (1, 2), Schmidtke, Schmidtke und Mitarb.] aufgenommen, um das biologische Verhalten kleinster inhalierter Calciummengen im Körper zu untersuchen und zu sehen, ob bei höherem Calciumangebot sich therapeutische Anwendungsmöglichkeiten ableiten lassen; außerdem sollten unsere Versuche Anhaltspunkte für die Vorgänge nach Inhalation eines Ca^{45} -enthaltenden fallout im menschlichen Organismus geben. In dieser Arbeit werden die ersten Ergebnisse nach Inhalation verschieden kleiner Calciummengen mitgeteilt.

Der Calciumbedarf von Tier und Mensch wird bekanntlich aus Nahrungsmitteln und Trinkwasser gedeckt. Auch aus der Luft werden kleinste Mengen aufgenommen. Die Resorption des oral zugeführten Calciums erfolgt vorwiegend im Dünndarm. Nach Sherman enthält der Körper des erwachsenen Menschen ungefähr 2% Calcium, über 99% hiervon entfallen auf Knochen und Zähne. Der Rest verteilt sich auf alle Organe und Zellen. Der Kalkgehalt des Skelettes wird auf 1100 g geschätzt, davon sind etwa 10% (110 g) locker gebunden und mobil. In Serum und Gewebsflüssigkeit finden sich 900 mg Calcium. Man kann also den Serumkalk 100mal entfernen, bevor die festen Calciumreserven des Knochens angegriffen werden (Eger). Der Calciumgehalt des Serums beträgt ziemlich konstant 10 mg%; etwas mehr als die Hälfte ist diffusibel und liegt in ionisierter sowie komplexgebundener Form (Ca-Zitrat-Phosphat-Komplex) vor, der nicht ultrafiltrierbare Rest ist an Eiweiß gebunden. Zwischen dem echt gelösten und gebundenen Calcium besteht ein Gleichgewichtszustand. Die Regulation des Calciumhaushaltes erfolgt durch endokrine Drüsen (Nebenschilddrüse u. a.), Vitamine (D u. a.) und das vegetative Nervensystem. Die Ausscheidung des Calciums geht über Urin und Faeces vor sich. Calcium spielt im Mineral- und Knochenstoffwechsel, bei der Blutgerinnung und der neuromuskulären Erregbarkeit sowie verschiedenen Krankheiten, wie Tetanie, Osteoporose und allergischen Affektionen eine bedeutende Rolle. (Literatur bei v. Hevesy, Cremer und Herr, Fanconi, Comar und Bronner, Hungerland, Eger, Bersin u. a.).

Material und Methode

Wir benutzten für unsere Inhalationsuntersuchungen das radioaktive Calciumisotop Ca^{45} (weiche Betastrahlen, max. Energie 0,25 MeV, HWZ 164 Tage). Es war nicht trägerfrei, sondern enthielt einen Zusatz von inaktivem CaCl_2 , der in den 2 Sendungen aus Amersham (England) verschieden groß war. Durch Zugabe von CaCl_2 zu einem Teil der zweiten Sendung hatten wir 3 unterschiedliche Lösungen für unsere Inhalationsuntersuchungen zur Verfügung. Zusammenstellung der 3 Inhalationslösungen mit Anzahl der Tiere und Calciumaufnahme pro Tier in Tab. 1.

Für jede Inhalation wurden 2 ml Flüssigkeit, die 110 μC Ca^{45} und unterschiedlichen Trägerzusatz enthielten, in die Düse gegeben. Der pH-Wert der Lösung lag zwischen 1 und 2. Während der 30 Minuten dauernden Exposition in der von uns entwickelten Inhalationsapparatur für radioaktive Tröpfchen-Aerosole [Schiessle und Mitarb. (2)] wurden durchschnittlich 62 μC Ca^{45} vernebelt. Wie überschlägige Berechnungen

ergaben, hat jedes Meerschweinchen hierbei $0,62 \mu\text{C Ca}^{45}$ + inaktiven Trägerzusatz, der in den drei Versuchsreihen verschieden groß war, aufgenommen. Die Calciumaufnahme ist in der Tabelle 1, letzte Spalte, zu entnehmen.

Tab. 1 : Darstellung der drei Inhalations-Versuchsreihen mit Angabe der jeweils verwendeten Inhalationslösung, Anzahl der Tiere und Calciumaufnahme pro Tier

Inhalations- lösung	Anzahl der Tiere	Tötung nach Inhalation	Trägerzusatz pro 1 mC Ca^{45}	Calciumaufnahme pro Tier in mg
Lösung 1 (niederster Trägerzusatz)	33	sofort bis 28 Tage	$0,058 \text{ mg} =$ 10^3 fach	$3,6 \times 10^{-5}$ (0,036 γ)
Lösung 2 (Standard- versuch)	55	sofort bis 28 Tage	$0,47 \text{ mg} =$ 10^4 fach	$2,9 \times 10^{-4}$ (0,290 γ)
Lösung 3 (höchster Trägerzusatz)	24	sofort, 4 Std., 24 Std., 4 Tage	$274 \text{ mg} =$ $10^6 - 10^7$ fach	$1,5 \times 10^{-1}$ (150,005 γ)

Wie Rossby und Egener in ausgedehnten Untersuchungen feststellten, schwankt der Calciumgehalt der Luft zwischen 0,8 und 13,0 γ/m^3 . Unter Zugrundelegung eines mittleren Calciumgehaltes der Luft von 5 γ/m^3 und eines Atemvolumens von 200 ml sowie 50% Verlust durch Expiration nimmt ein Meerschweinchen während einer 30 Minuten dauernden Inhalation 0,015 γ Calcium aus der Atemluft auf. Damit befinden wir uns größenordnungsmäßig im Bereich der errechneten Calciumaufnahme in unseren Inhalationsversuchen mit Ca^{45} bei Verwendung der Lösung 1 (0,036 γ). Bei Applikation der Lösung 2 (0,290 γ errechnete Calciumaufnahme, Standardversuch) ist der Einfluß der zusätzlichen Calciumaufnahme durch die Atemluft (0,015 γ) nur noch minimal und bei Verwendung der Lösung 3 (150,00 γ) ohne jegliche Bedeutung.

Da es sich bei Ca^{45} um einen schwachen Betastrahler handelt und in den meisten Organen relativ geringe Konzentrationen waren, benützten wir zur Aktivitätsmessung den Methandurchflußzähler FH 51 in Kombination mit dem Strahlenmeßgerät der Firma Friesseke & Höpfner. Die Meßwerte wurden nach dem radioaktiven Zerfallsgesetz auf den Tag der Inhalation umgerechnet. In einigen Fällen haben wir Histoautoradiographien angefertigt.

Meßgrößen

1. Aktivitätskonzentration: Aktivität pro Gewichtseinheit des untersuchten Gewebes. Voraussetzung für eine repräsentative Aussage ist eine gleichmäßige Verteilung des Isotops. Die Aktivitätsmessung kann an eingetrocknetem bzw. veraschtem Gewebe (Angabe in $\beta\text{-Imp./min./mg}$ Trockengewebe) oder an Nativgewebe (Angabe in $\beta\text{-Imp./min./g}$ Feuchtgewebe) erfolgen. Wir haben die Messung pro mg Trockengewebe vorgenommen und die Werte pro g Feuchtgewebe mit Hilfe des sog. Eintrocknungskoeffizienten berechnet.

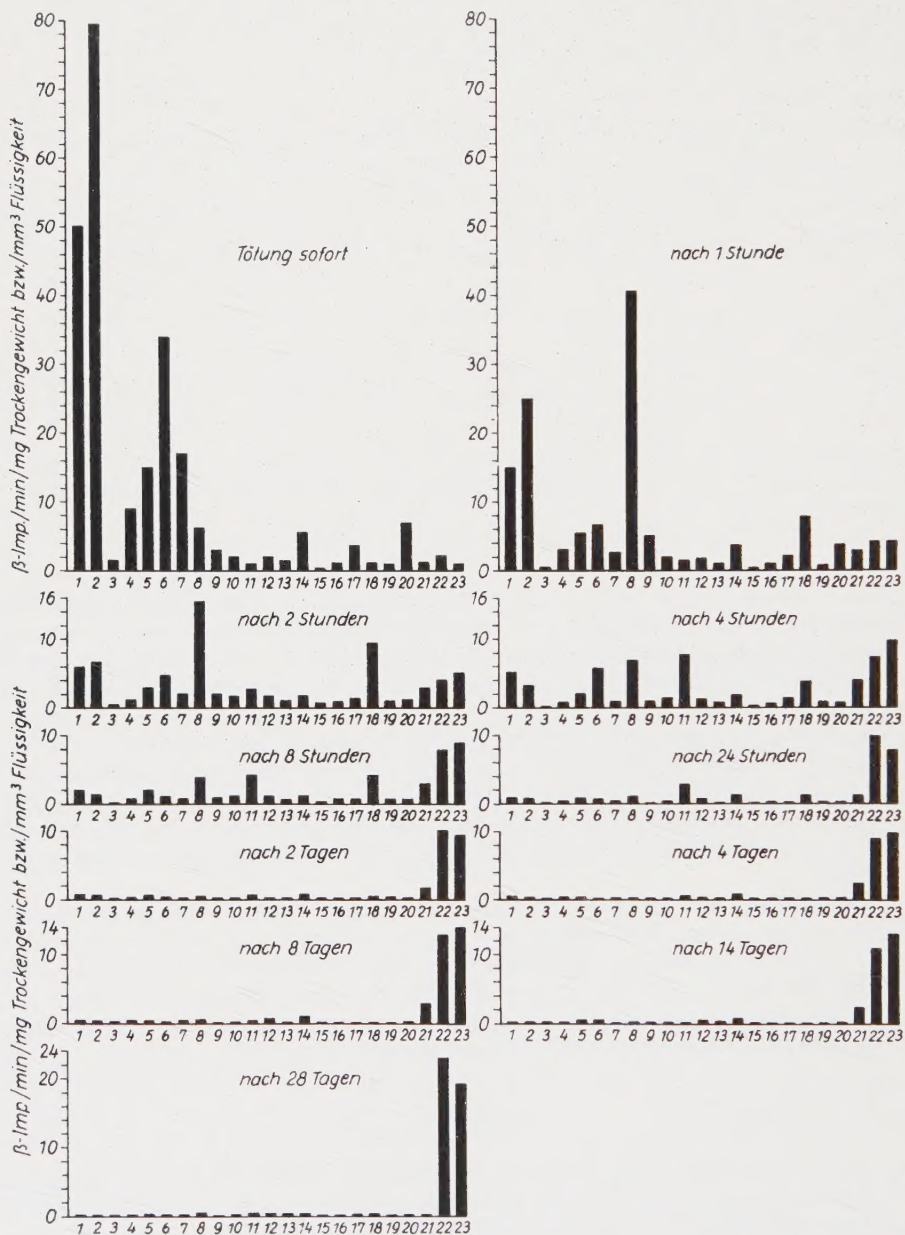


Abb. 1: Überblick über die Ergebnisse des Standardversuches. In der Ordinate ist in Säulenform die Zahl der β -Imp./min/mg Trockengewicht bzw. mm^3 Flüssigkeit aufgetragen; Die Zahlen in der Abszisse geben die untersuchten Organe an

2. **Organ- bzw. Ganzkörperaktivität:** Sie wird nach Trocken- oder Feuchtveraschung eines Organes oder des ganzen Körpers direkt oder aus der Aktivitätskonzentration der Organteile bei bekanntem Organgewicht indirekt bestimmt.

3. **Spezifische Aktivität:** Verhältnis zwischen dem radioaktiven und inaktiven Element im Gewebe. Diese Darstellung gibt Aufschluß über den Stoffumsatz des untersuchten Elementes oder seiner Verbindung in einem Organ.

Ergebnisse

I. Standardversuch

1. *Verteilung von Ca^{45} im Organismus (unter Berücksichtigung verschiedener Meßgrößen)*

a) Um einen Überblick über das Verteilungsmuster nach Inhalation von $0,62 \mu\text{C } \text{Ca}^{45}$ mit einem 10^4 -fachen inaktiven Trägerzusatz (Tabelle 1, Lösung 2) zu bekommen, und dessen Änderung im Laufe der 28tägigen Beobachtungszeit kennenzulernen, haben wir in Abb. 1 die gemessene Aktivitätskonzentration pro mg Trockengewebe von 23 untersuchten Organen bzw. Flüssigkeiten in Form von Säulen dargestellt. Erwartungsgemäß ist sofort nach Inhalationsende die größte Aktivitätskonzentration im Respirationstrakt (1, 2) vorhanden, aber auch der Digestionstrakt (6—11), weniger die Gallenblase (14) und der Herzmuskel (20) enthalten bereits Ca^{45} . Sehr rasch, d. h. innerhalb der ersten Stunde nach Inhalationsende, verliert das Lungenparenchym (inklusive kleine Bronchien) etwa $\frac{2}{3}$ und nach 8 Stunden fast vollständig seine Ca^{45} -Aktivität pro Gewichtseinheit; dasselbe gilt auch für die oberen Luftwege, die zwischen der 4. und 8. Stunde sogar eine etwas höhere Aktivitätskonzentration aufweisen als das Lungenparenchym. Ebenso wie der Atemtrakt (Nasen-Rachenraum, Kehlkopf, Trachea, Bronchien, Alveolen inklusive interstitielles Gewebe) enthält auch der Verdauungstrakt (Mundhöhle, Ösophagus, Magen, Darm) nur während des ersten Tages nach der Exposition erhebliche Ca^{45} -Konzentrationen, sie sind sogar nach einer Stunde größer als die der Lunge. Die Aktivität in Knochen und Zahn (22, 23) nimmt von minimalen Sofortwerten während der gesamten Beobachtungszeit von 28 Tagen kontinuierlich zu, während die Ca^{45} -Konzentrationen in den übrigen Körperorganen 2 Tage nach Inhalationsende im Bereich des Null-effektes liegen. Dieses Verteilungsmuster weist auf eine Verlagerung des inhalierten bzw. inkorporierten Ca^{45} in das Knochensystem hin, soweit nicht in der Zwischenzeit eine Ausscheidung erfolgte. Die parenchymatösen Organe wie Leber (13), Milz (16) und Niere (17) enthalten lediglich im Laufe der ersten 24 Stunden, d. h. kurz nach Resorption des Ca^{45} ins Blut, mäßige Aktivitätskonzentrationen. Zu bemerken ist noch, daß Urin (18) bis zum ersten Tag und Knochenmark (21) bis nach 14 Tagen relativ hohe Aktivitätskonzentrationen pro Gewichtseinheit enthalten, sie liegen jedoch wesentlich unter der des Knochens.

b) In Abbildung 2 haben wir den Verlauf der Ca^{45} -Aktivitätskonzentration der wichtigsten Organe (Lunge, Blut, Leber und Knochen) während 24 Stunden bzw. 28 Tagen nach Inhalationsende pro g Feuchtgewebe bzw. Flüssigkeit in Kurven aufgetragen. Diese Darstellung entspricht den natürlichen Verhältnissen im Organismus, da die Aktivität auf Gewichtseinheit Nativgewebe bezogen ist. Man erkennt jetzt, daß bereits zwischen der ersten und zweiten Stunde nach Inhalationsende mehr Ca^{45} (pro g Gewebe) im Knochen als in der Lunge ist, was auf eine sehr rasche Lungenpassage und Translokation des Elementes in den Knochen hinweist. Parallel mit den Lungen- fallen in den ersten 12 Stunden auch die Blut- und Leberwerte ab. Zwischen dem ersten und zweiten Tag beginnt jedoch die Ca^{45} -Konzentration im Blut wieder deutlich anzusteigen, was sehr wahrscheinlich durch Hemmung der renalen Calciumausscheidung und Entleerung von Lunge und Darm bedingt ist. Ca^{45} zirkuliert in relativ beträchtlichem Umfang sehr lange im Blut und wird von hier aus langsam fest in den Knochen eingebaut.

c) Wie verteilt sich nun die inhalierte bzw. inkorporierte Ca^{45} -Menge quantitativ auf die verschiedenen Gesamtorgane bzw. Organsysteme?

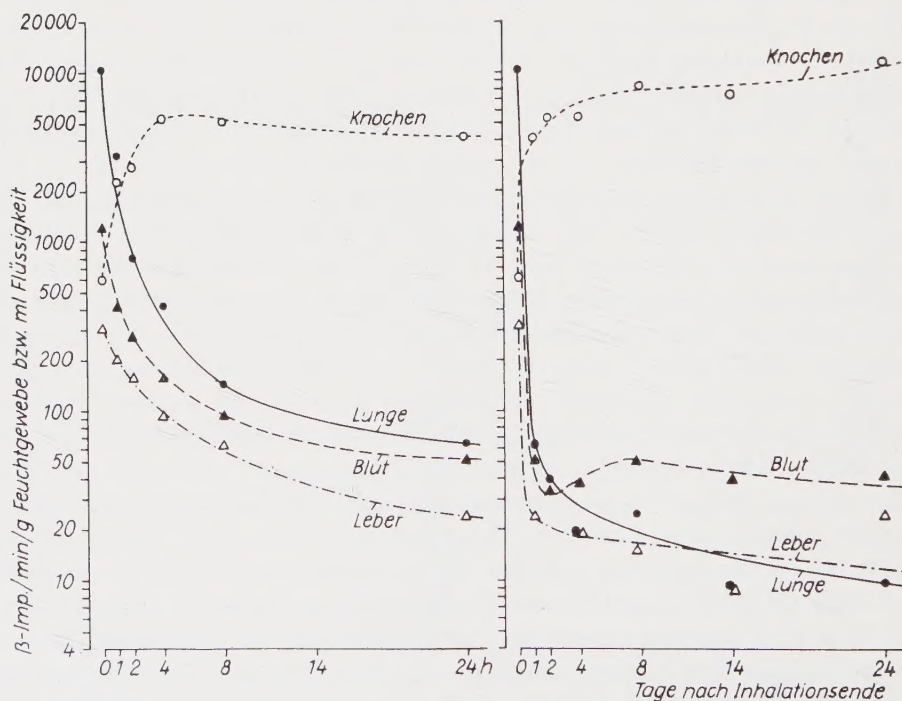


Abb. 2: Aktivitätskonzentration in Lunge, Blut, Leber und Knochen, dargestellt in β -Imp./min/g Feuchtgewebe bzw. ml Flüssigkeit

Wir haben zur Beantwortung dieser Frage die Aktivität verschiedener Organe in Prozent der jeweils zu einem Beobachtungszeitpunkt erfaßten Ganzkörperaktivität zusammengestellt. Aus Tabelle 2 ergibt sich, daß sofort nach Inhalationsende die Ca^{45} -Menge in Lungenparenchym und oberen Luftwegen, Verdauungstrakt und Blut (um 20%) fast gleich groß ist. Mit 14,6% ist die Aktivität der gesamten quergestreiften Muskulatur erstaunlich hoch, was durch ihr großes Volumen bedingt ist. Die Leber enthält 4,1% der gesamten Aktivität. Der Ca^{45} -Gehalt des Knochensystems ist zu diesem Zeitpunkt mit einem Anteil von 9,1% noch verhältnismäßig gering. Diese Sofortwerte bestätigen die rasche transpulmonale Resorption der inhalierten radioaktiven Tröpfchen. Außerdem muß man annehmen, daß noch während der Inhalation durch Ablecken von Mund- und Nasenöffnung und durch Verschlucken von abgeflimmerten bzw. in Mundhöhle und Nasen-Rachenraum abgesetzten Teilchen große Ca^{45} -Mengen in den Verdauungstrakt gelangt sind, wo sie vorwiegend im Dünndarm resorbiert werden.

Tab. 2: Aktivität verschiedener Organe in Prozent der erfaßten Ganzkörperaktivität (aus Aktivitätskonzentration und Organgewicht bestimmt). Die sofort nach Inhalationsende in Mund, Nasen-Rachenraum niedergeschlagene Aktivität ist nicht berücksichtigt

Organe	sofort	1 Std.	24 Std.	4 Tage	24 Tage
Obere Luftwege	2,8	0,54	0,04	0,02	0,01
Lungenparenchym	22,7	4,7	0,16	0,05	0,013
Verdauungstrakt	20,0	49,4	18,8	2,2	1,5
Leber	4,1	1,7	0,35	0,28	0,18
Niere	1,3	0,5	0,08	0,03	0,03
Blut	19,5	4,0	0,9	0,65	0,37
Muskulatur	14,6	7,0	3,2	1,7	0,43
Knochen	9,1	22,0	73,5	92,5	97,5
Übrige Organe	5,9	10,16	2,97	2,57	—

Nach unseren Berechnungen sind etwa 50% der in den Atemtrakt gelangten Ca^{45} -Partikel bereits während der 30 Minuten dauernden Inhalation resorbiert worden, wobei die Aktivität im Nasen-Rachenraum nicht berücksichtigt ist. In Wirklichkeit dürfte der resorbierte Anteil deshalb kleiner sein. Addiert man die resorbierte Menge während dieses Zeitraumes mit dem noch in den oberen Luftwegen und der Lunge vorhandenen Ca^{45} -Gehalt (25,5%), so ergibt sich eine Gesamtlungenaufnahme von etwa 75%. Die Lungenclearance verläuft also sehr rasch, die Halbwertszeit (HWZ) liegt unterhalb 30 Minuten.

Betrachtet man die Verteilung der Organaktivität nach einer Stunde, so ist einerseits ein starker Abfall der Lungen-, und andererseits ein erheblicher Anstieg der Knochenaktivität zu erkennen. Auch der Abfall der Blutaktivität und mit ihr die der Muskulatur ist bemerkenswert. Mit 49,4% enthält der Verdauungstrakt fast die Hälfte der gesamten zu diesem Zeitpunkt im Körper nachweisbaren Ca^{45} -Menge. Dieser hohe Wert ist unseres Erachtens hauptsächlich durch Ablecken der Aktivität um Mund- und Nasenöffnung, durch Verschlucken der in Nasen-Rachenraum und Mundhöhle abgesetzten Teilchen sowie durch Sekretion aus dem Blut in das Darmlumen bedingt; der Abflimmerung aus den oberen Luftwegen dürfte eine geringe Bedeutung zukommen.

Innerhalb der nächsten Stunden geht, wie die 24-Stunden-Werte zeigen, der Prozeß der Resorption in den Luftwegen und im Lungenparenchym sowie im Verdauungstrakt weiter und die Verlagerung in den Knochen nimmt sprunghaft zu. Nach 4 und 28 Tagen ist fast alles Ca^{45} (soweit es nicht ausgeschieden wurde) im Knochen, er enthält jetzt 92,5 bzw. 97,5% der gesamten noch im Körper vorhandenen Aktivität.

2. Verteilung, Resorption und Elimination von Ca^{45} im Atemtrakt

Wie bereits früher dargestellt [Schiessle und Mitarb. (2)], gelangen etwa 50% eines vom Körper aufgenommenen Inhalates in den Atemtrakt. Bei echt gelöstem Ca^{45} ist während der 30 Minuten dauernden Inhalation bereits etwas über die Hälfte resorbiert bzw. abgeflimmert worden. Daher sind Aussagen über die Verteilungs-, Resorptions- und Eliminationswege im Atemtrakt nur in beschränktem Umfang möglich.

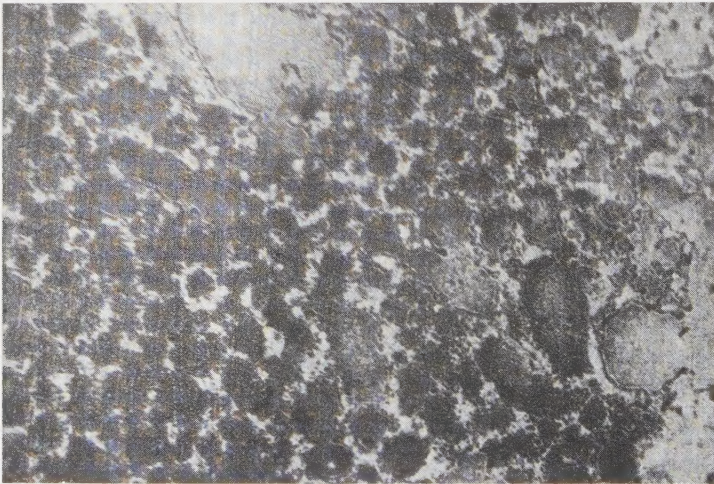


Abb. 3: Histoautoradiographie der Lunge sofort nach Inhalation von 3,75 μC Ca^{45} , ungefärbter Schnitt. Vergrößerung 60fach

Den bisher dargestellten Lungenparenchymwerten (inklusive kleine Bronchien und Interstitium) liegen Mittelwerte beider Lungen zugrunde. Bei Betrachtung der Durchschnittswerte für rechte und linke Lunge zeigt sich, daß die Aktivitätskonzentration in der rechten Lunge sofort nach Inhalationsende deutlich höher ist. Dieser Befund steht im Gegensatz zu früheren eigenen Untersuchungen mit P^{32} (Schmidtke), Y^{91} und Zr^{95} [Schiessle und Mitarb.

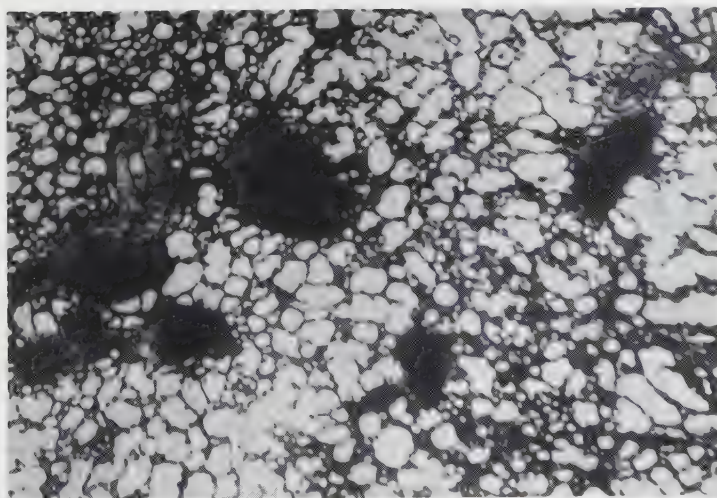
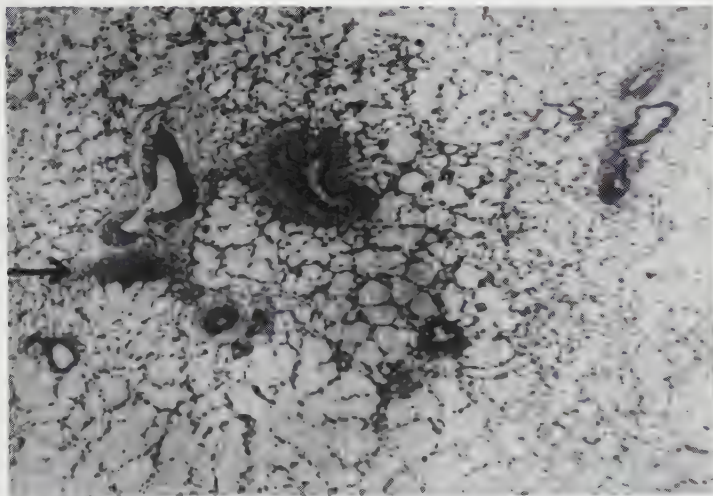


Abb. 4: Lungenparenchym mit Bronchien und Gefäßen sowie Lymphgewebe (→), 24 Stunden nach Inhalation von $3,75 \mu\text{C Ca}$.

a) Färbung mit HE; b) Histoautoradiographie. Vergrößerung 30fach

(1, 2)]. Bei Untersuchung der Aktivitätskonzentration der einzelnen Lungenlappen waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen.

Durch Anfertigung von Histoautoradiographien war es möglich, einen näheren Einblick in die Ablagerung des inhalierten Ca^{45} in die Feinstrukturen der Lunge, Bronchien und Lymphknoten zu erhalten. Wie Abb. 3 zeigt, findet sich Ca^{45} sofort nach der Inhalation vorwiegend in Alveolarepithelien, teilweise auch „bandförmig“ an der Oberfläche der Alveolarwand. Größere Schwärzungsbezirke sind im Lumen kollabierter Alveolen vorhanden. Damit bestehen beim Calcium ähnliche Verhältnisse wie bei früheren eigenen Inhalationsuntersuchungen mit Farbstoffen und Yttrium⁹¹ [Schiessle (1), Schiessle und Mitarb. (2)]. Nach 24 Stunden fanden wir, wie erwartet, die Alveolen leer, zu unserer Überraschung jedoch auffallend viel Aktivität in kleinen und mittleren Bronchien sowie im anliegenden Lymphgewebe (Abb. 4). Bei starker Vergrößerung (Abb. 5) ließ sich die Schwärzung in die Schleimhaut bzw. Submukosa und hier in erster Linie in die Bronchialdrüsen bzw. Becherzellen lokalisieren. An einigen Stellen fanden wir Lymphgewebe in divertikelartigen Schleimhautausstülpungen, die nach v. Hayek in großer Zahl in den kleinen Bronchien vorkommen (lymphoepitheliales Organ oder Tonsilla pulmonalis).



Abb. 5 : Histoautoradiographie eines querschnittenen Bronchus mit anliegendem Lymphgewebe (→) 8 Std. nach Inhalation. Vergrößerung 70fach

Um Einblick in die Resorptionswege der Lunge zu bekommen, haben wir den Verlauf der Aktivitätskonzentration in Lungenparenchym, Hiluslymphknoten und Blut während 24 Stunden aufgetragen (Abb. 6). Man sieht, daß alle

3 Kurven etwa gleichmäßig abfallen. Sofort nach Inhalationsende beträgt die Ca^{45} -Konzentration im Hiluslymphknoten immerhin 11,5% der in der Lunge nachgewiesenen Aktivitätskonzentration. Auch angefertigte Histoautoradiographien von Hiluslymphknoten ließen eine deutliche Schwärzung erkennen, was für eine Aufnahme des Ca^{45} beweisend ist. Es besteht also kein Zweifel, daß das echt gelöste Calciumchlorid in der Lunge lymphogen resorbiert wird und über die Lymphgefäße ins Blut gelangt. Wieviel im einzelnen hämatogen und lymphogen aufgenommen wird, läßt sich aus unseren Unterlagen nicht aussagen. Der lymphogene Anteil darf nicht unterschätzt werden, da Calcium zu den lymphotropen Substanzen zu rechnen ist.

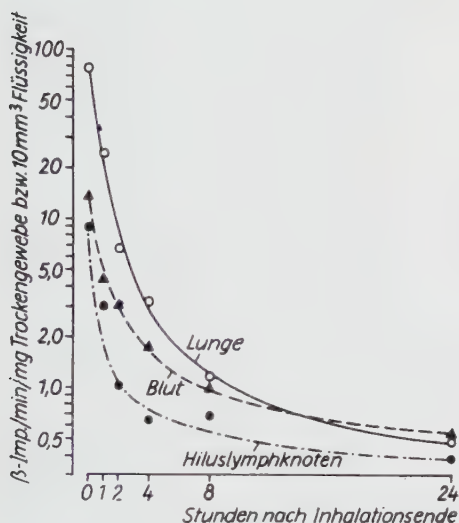


Abb. 6 : Verlauf der Aktivitätskonzentration im Trockengewebe von Lunge, Hiluslymphknoten und Blut, während der ersten 24 Stunden nach Inhalation von $0,64 \mu\text{C Ca}^{45}$

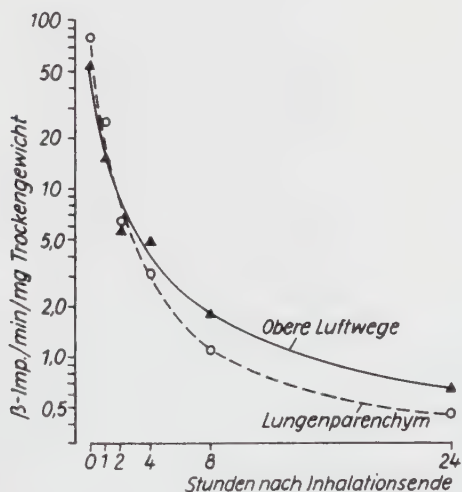


Abb. 7 : Verlauf der Aktivitätskonzentration von Lungenparenchym und oberen Luftwegen während 24 Stunden nach Inhalationsende

Nicht nur in den Alveolen, sondern auch in den Luftwegen wird $\text{Ca}^{45}\text{Cl}_2$ gut und relativ rasch resorbiert. Der Selbstreinigung der Lunge durch bronchogene Abflimmerung kann demnach keine große Bedeutung zukommen. Meßwerte von Larynx, Trachea und großen Bronchien sofort bis 24 Stunden nach Inhalation haben diese Auffassung bestätigt. Auch der Verlauf der Kurven in Abb. 7, wo wir die Aktivitätskonzentration von Lungenparenchym und oberen Luftwegen (Mittelwert aus Kehlkopf, Trachea und großen Bronchien) auf-

getragen haben, spricht dafür. Die etwas höhere Aktivitätskonzentration der oberen Luftwege 4 Stunden nach Inhalation ist zumindest teilweise durch den hohen Ca^{45} -Gehalt der hier zahlreich vorkommenden Drüsen bedingt. Angefertigte Histoautoradiographien von Bronchien (Abb. 4 und 5) stützen diese Annahme. Auch sieht man in einem Querschnitt durch den Kehlkopf (Abb. 8)

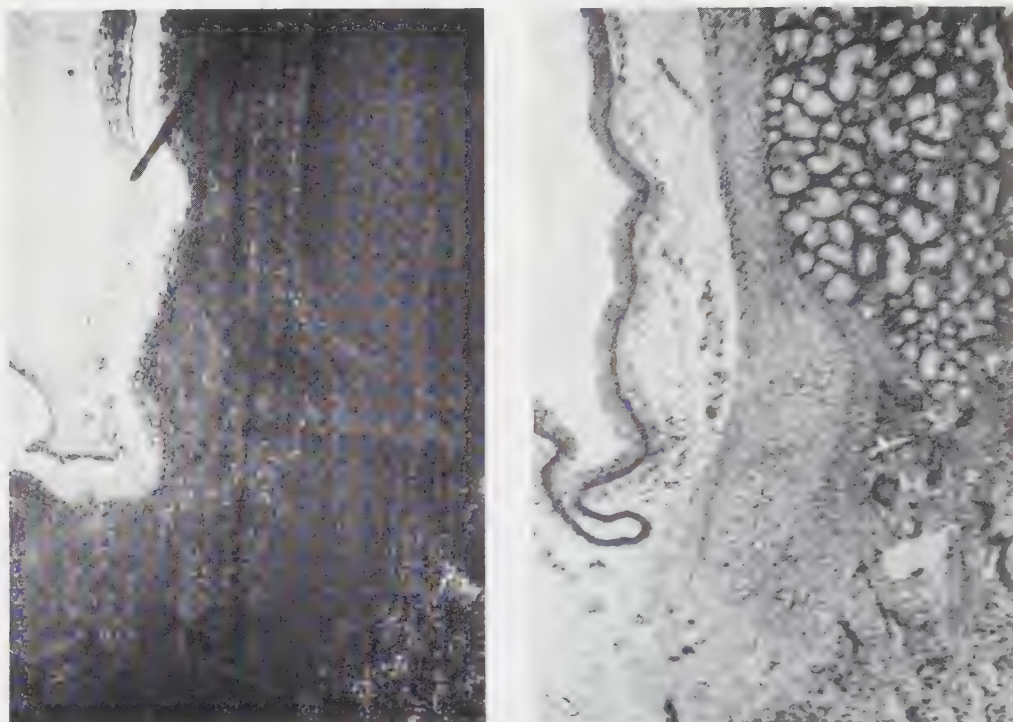


Abb. 8 a und b: Querschnitt durch den Kehlkopf mit Darstellung von Schleimhaut, Knorpel und Drüsen, sofort nach Inhalation von $3,75 \mu\text{C Ca}^{45}$.

a) Histoautoradiographie, ungefärbt; b) nach Färbung mit HE. Vergrößerung 160fach

erhebliche Schwärzungen im Bereich der tubulo-alveolären Drüsen, während der Knorpel und die Submukosa relativ arm an Aktivität sind. Bei früheren Inhalationsuntersuchungen mit J^{131} (Jung) haben wir ebenfalls eine Sekretion des Jods in die Schleimdrüsen des Atemtraktes diskutiert und einen Jodkreislauf postuliert, d. h., das von den Drüsenepithelien aus dem Blut aufgenommene Jod wird nach seiner Ausscheidung in das Bronchuslumen wieder teilweise rückresorbiert. Für Calcium ist ein ähnlicher Zyklus anzunehmen.

3. Verteilung des Ca^{45} in den extrapulmonalen Organen

Die besondere Affinität des Calciums zum Skelettsystem ist bereits mehrfach betont worden. Wie Kontaktautoradiographien von aufgesägten Ober- und Unterschenkelknochen zeigten, geht die Einlagerung sehr rasch vor sich. So erkennt man bereits sofort nach Inhalationsende (Abb. 9) Ca^{45} in den Epiphysenfugen. Nach weiteren 4 und 8 Stunden hat die Einlagerung erheblich zugenommen, wie auf Kontaktautoradiographien zu sehen war.

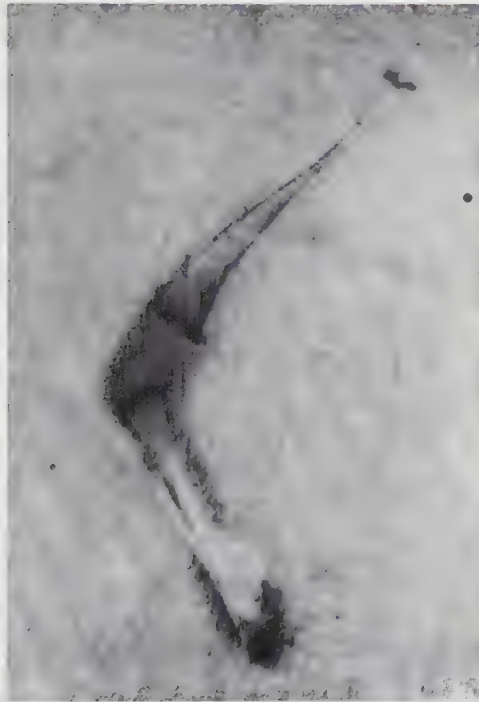


Abb. 9: Kontaktautoradiographie von aufgesägten Ober- und Unterschenkelknochen nach Inhalation von $0,62 \mu\text{C } \text{Ca}^{45}$ eine Stunde nach der Exposition

In der Skelettmuskulatur haben wir entsprechend seinem großen Volumen einen nicht unbeträchtlichen Anteil des inkorporierten Ca^{45} nachgewiesen. Die Aktivitätskonzentration im Herzmuskel war noch bedeutend höher, was nicht nur durch die besonders intensive Durchblutung dieses Organes, sondern auch durch adsorptive Bindungen bedingt sein dürfte. Die Organe des retikulo-endothelialen Systems (Leber, Milz, Knochenmark) ließen keine Besonderheiten erkennen. Radiokolloidbildung kann bei der ver-

wendeten Dosis also nicht aufgetreten sein. Unter den endokrinen Organen wies die Schilddrüse die höchste Aktivitätskonzentration auf.

Von Interesse ist noch der Magen-Darmtrakt, da etwa 50% des inhalierten bzw. inkorporierten Calciums in den Verdauungskanal gelangen. Es ist bekannt, daß vor allem der Dünndarm Calcium sehr gut resorbiert [Singer und Mitarb. (1, 2)] und außerdem vom Blut her eine laufende Ausscheidung mit den Verdauungssäften und der Galle erfolgt [Comar und Mitarb. (1, 2), Bronner und Mitarb. (1, 2), Harris und Mitarb., Greenberg und Troesch u. a.]. Ein Teil des sezernierten Calciums wird wieder rückresorbiert, so daß ein enteraler Kreislauf besteht.

4. Quantitative Bestimmung der Ausscheidung von inhaliertem bzw. inkorporiertem Ca^{45}

Um exakte Unterlagen über den Verlauf der Calciumausscheidung nach Zufuhr über den Respirations- bzw. Verdauungstrakt zu erhalten, haben wir 9 Tiere, die unter Standardbedingungen Ca^{45} (Lösung 2 in Tab. 1) inhalierten, während 28 Tagen in Stoffwechselkäfigen gehalten. Es wurde die Aktivität des täglich anfallenden Kotes und Urins gemessen. In Abb. 10 ist die Ca^{45} -Ausschei-

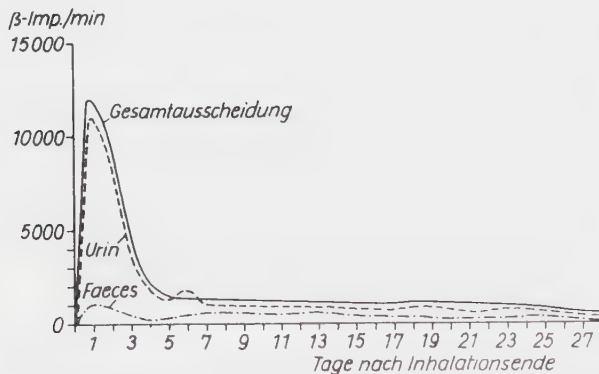


Abb. 10: Darstellung der täglichen Ausscheidung von inhaliertem bzw. inkorporiertem Ca^{45} mit Kot und Urin sowie Gesamtausscheidung

dung pro Tag und in Abb. 11 die Summierung derselben während 28 Tagen dargestellt. Es ist eindeutig, daß die Ausscheidung des inhalierten bzw. inkorporierten Ca^{45} vorwiegend über den Urin erfolgt, obwohl große Calciummengen (schätzungsweise 50% der gesamten inkorporierten Dosis) in den Magen-Darm-Kanal gelangten. Wegen der bereits besprochenen ausgezeichneten Resorptions-

verhältnisse im Darm für Calciumchlorid ist jedoch nur ein geringer Anteil mit den Fäzes ausgeschieden worden.

Das Maximum der renalen Ausscheidung liegt bereits innerhalb der ersten Stunden nach Inhalationsende und das der fäkalen Elimination noch vor Ablauf des ersten Tages, wie die Messung der Aktivitätskonzentration (Abb. 1 und Tab. 1) erkennen ließ. Da wir bei den Stoffwechselversuchen die Exkremente nur pro Tag gesammelt haben, war diese Differenzierung nicht möglich. 5 Tage nach Inhalationsende hatten die Tiere 13,2% der gesamten inkorporierten Dosis über Kot und Urin ausgeschieden, nach 10 Tagen waren es 16,2% und nach 28 Tagen 21,8%. Zusammenstellung in Tabelle 3, in welcher wir das Verhältnis von Urin zu Kot angegeben haben. Es sind somit von der inkorporierten Gesamtdosis im Laufe der 28tägigen Beobachtungsperiode nur 21,8% ausgeschieden worden, davon 82% über den Urin und 18% über den Kot. Diese erstaunlich hohe Calciumretention ist in erster Linie durch Fixierung im Skelettsystem bedingt.

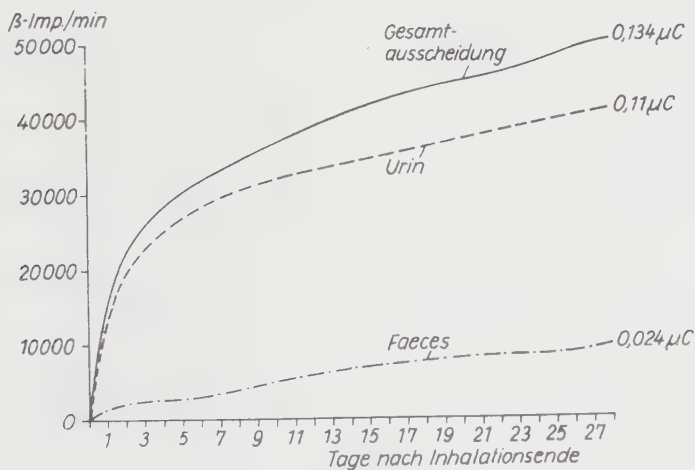


Abb. 11: Darstellung der summierten täglichen Ausscheidung von inhaliertem bzw. inkorporiertem Ca^{45} getrennt nach Faeces, Urin und Gesamtausscheidung

Tab. 3: Ausscheidung von Ca^{45} , angegeben in Prozent der inkorporierten Dosis mit Darstellung der Relation zwischen renaler und intestinaler Ausscheidung

Zeit nach Inhalationsende	Ausscheidung in Prozent	Verhältnis Urin / Kot
5 Tage	13,2	10 : 1
10 Tage	16,2	6,5 : 1
28 Tage	21,8	4,5 : 1

II. Ca^{45} -Inhalationsversuche mit verschiedenem Trägerzusatz

Um den Einfluß eines Trägerzusatzes auf das Verteilungsmuster des inhalierten bzw. inkorporierten Calciums zu studieren, verwendeten wir zwei radioaktive Lösungen mit sehr verschieden großem inaktivem Calciumchloridzusatz (Lösung 1 und 3 in Tabelle 1). Diese wurden unter den gleichen Bedingungen wie

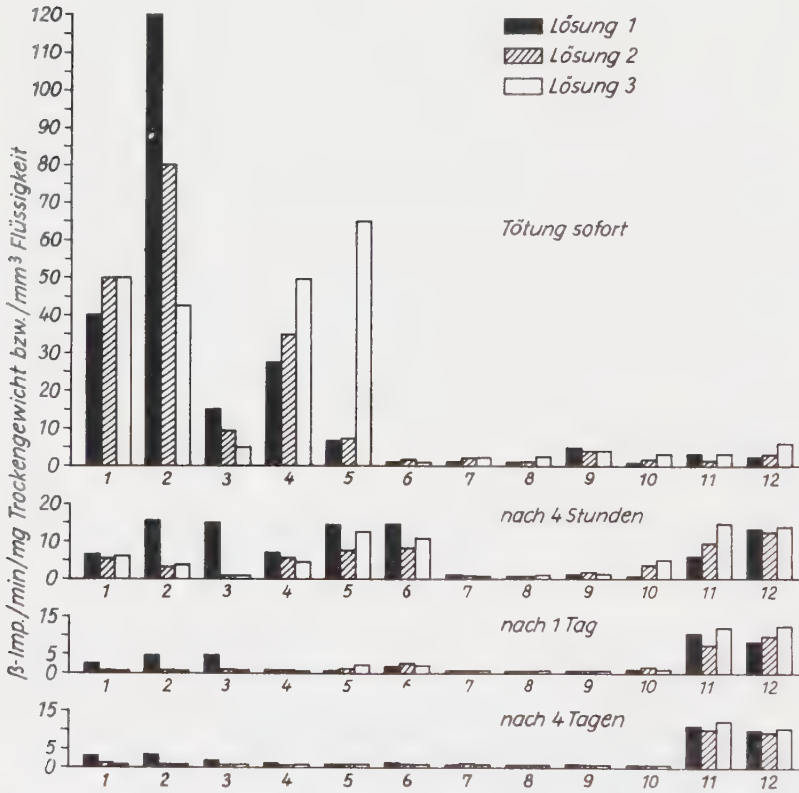


Abb. 12: Vergleich der Ergebnisse nach Inhalation von Ca^{45} mit 3 verschiedenen Zusätzen von CaCl_2 . In der Ordinate in Säulenform die Zahl der β -Imp./min/mg Trockengewebe bzw. mm^3 Flüssigkeit; die Zahlen in der Abszisse geben die untersuchten Organe an. Lösung 1,2 und 3. Näheres im Text

beim Standardversuch 33 bzw. 24 Meerschweinchen während 30 Minuten zur Inhalation angeboten. Unter Einbeziehung des Standardversuches standen uns also 3 Versuchsreihen zur Auswertung zur Verfügung:

a) Lösung 1: 10^3 facher Trägerzusatz, Calciumaufnahme pro Tier $0,036 \gamma$

b) Lösung 2: 10^4 facher Trägerzusatz, Calciumaufnahme pro Tier 0,290 γ
(Standardversuch)

c) Lösung 3: 10^{6-7} facher Trägerzusatz, Calciumaufnahme pro Tier 150 γ .

Bei der Gegenüberstellung der Meßwerte der wichtigsten Organe der drei Versuchsreihen ergaben sich folgende Befunde (Abb. 12):

Bei den Sofortwerten weist das Lungenparenchym (2. Säulengruppe) nach Inhalation eines geringen Trägerzusatzes (Lösung 1) mehr Ca^{45} auf als bei hohem Trägerzusatz. Kleine Calciummengen werden also in der Lunge stärker fixiert, eine große Calciumzufuhr beschleunigt die Lungenclearance, d. h. Resorption und Elimination über die Atemwege. Es ist deshalb bei dem großen Calciumangebot auch mehr Aktivität im Bereich der oberen Luftwege (1. Säulengruppe) und vor allem im Magen-Darm-Trakt (4.—6. Säulengruppe). Vier Stunden nach Inhalationsende ist bei den Tieren mit dem kleinsten Calciumangebot immer noch am meisten Aktivität pro Gewichtseinheit in der Lunge vorhanden. Auffallend hoch ist auch der Hiluslymphknotenwert (3. Säulengruppe). Im Magen-Darm-Kanal finden sich keine eindeutigen Unterschiede mehr. Dagegen scheinen Knochen und Zahn bei den Tieren mit dem größten Calciumangebot die größte Aktivitätskonzentration zu haben. Sehr eindeutig ist der Befund jedoch nicht. Auch noch nach einem Tag enthält das Lungenparenchym bei dem Versuch mit dem geringsten Trägerzusatz (Lösung 1) die höchste Aktivitätskonzentration, während sich die Aktivität in den übrigen Organen bei den drei Versuchsreihen weitgehend angeglichen hat. Dasselbe gilt auch für die Werte nach 4 Tagen. Mit einem gewissen Vorbehalt möchten wir aus diesen Ergebnissen schließen, daß nach Inhalation einer trägerarmen Ca^{45} -Lösung prozentual zur angebotenen Menge mehr Calciumionen im Lungenparenchym festgehalten werden als nach Zugabe einer höheren Dosis. Die gewichtsmäßig kleinen Calciummengen werden im Lungengewebe adsorptiv gebunden und treten wahrscheinlich in Stoffwechselvorgänge ein. Größeres inaktives Calciumangebot führt zu einer Erhöhung der Lungenclearance, in erster Linie durch vermehrte Resorption, aber auch durch verstärkte bronchogene Abflimmerung. Seit Virchow ist der fördernde Einfluß des Calciums auf das Flimmerepithel bekannt.

Diskussion

Bei der Analyse von Inhalationsuntersuchungen interessiert in erster Linie das Verhalten des Aerosols im Atemtrakt und der Weg bis zum Übertritt in das Blut bzw. in den Magendarmtrakt. Denn sobald das verwendete Inhalat das Blut bzw. den Magendarmtrakt erreicht hat, herrschen im allgemeinen dieselben

Bedingungen wie nach direkter intravenöser oder oraler Zufuhr. Die beiden großen Aufnahmesysteme für inhalierte bzw. inkorporierte Ca^{45} -Partikel sind in Abb. 13, obere Bildhälfte, schematisch dargestellt; links ist der Respirations- trakt (Nasen-Rachenraum, Kehlkopf, Trachea, Bronchien und Alveolen) und rechts der Verdauungstrakt (Mundhöhle, Ösophagus, Magen und verschiedene Darmabschnitte) aufgetragen. Durch Pfeile ist im Atemtrakt die Inhalation, die Exhalation, die Abflimmerung, die lymphogene und hämatogene Resorption sowie die Sekretion und im Verdauungstrakt die Ingestion (durch abgeleckten Niederschlag um Mund- und Nasenöffnung, durch Verschlucken abgeflimmerter Sub-

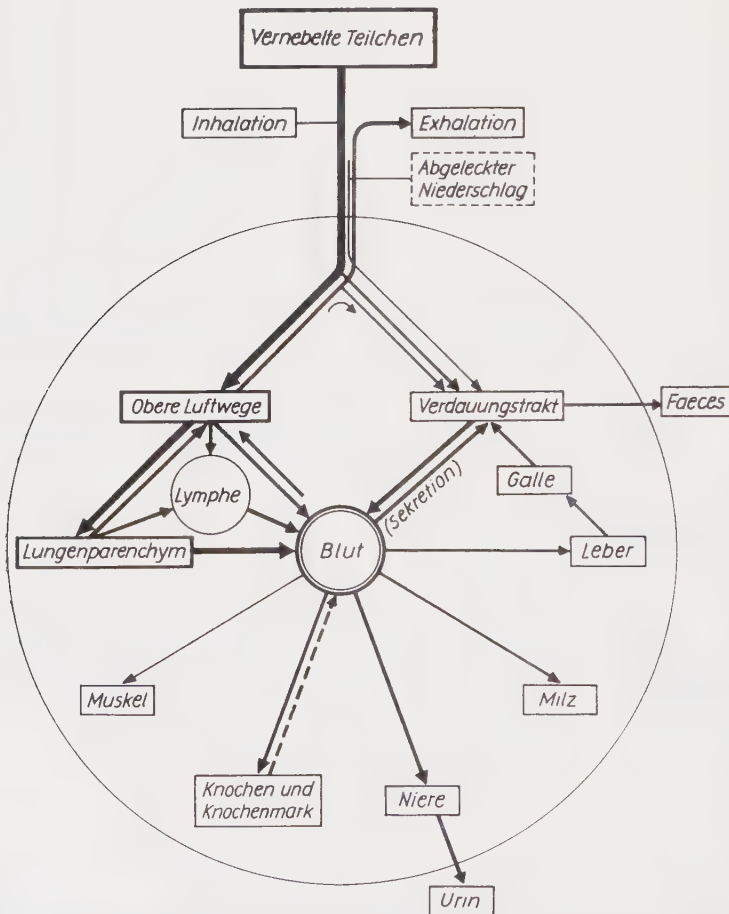


Abb. 13 : Schematische Darstellung der Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von inhaliertem bzw. inkorporiertem Calcium

stanz aus Bronchien und Nasen-Rachenraum), die Sekretion (mit Verdauungssäften und Galle), die Resorption sowie die fäkale Ausscheidung gekennzeichnet. Das Blut (innerer Kreis) verteilt das aus den beiden genannten Auffangsystemen aufgenommene Calcium in die übrigen Körperorgane.

Wie überschlägige Berechnungen ergeben haben, werden jeweils etwa 50% des inhalierten bzw. inkorporierten Calciums vom Respirations- und Verdauungstrakt aufgenommen. Bereits nach der 30 Minuten dauernden Inhalation ist über die Hälfte in den Lungen resorbiert worden, der transintestinale Durchtritt erfolgt etwas langsamer (Harrison und Harrison, Thomas und Mitarb.). Quantitative Untersuchungen der Calciumausscheidung haben ergeben, daß nach 28 Tagen 21,8% des dem Körper zugeführten Calciums ausgeschieden worden sind, wovon 82% mit dem Urin und 18% mit den Fäzes den Körper verlassen haben.

Im gesamten Respirationstrakt wird echt gelöstes Calcium gut resorbiert, wobei im Alveolarraum infolge günstiger anatomischer Bedingungen die Aufnahme ins Blut rascher vor sich gehen dürfte als in den Bronchien. Auf Grund eigener Beobachtungen an Hiluslymphknoten wird echt gelöstes Calcium in bemerkenswertem Umfang lymphogen abtransportiert. Histoautoradiographien von Lymphgewebe in der Nachbarschaft kleiner Bronchien zeigten noch 24 Stunden nach Inhalationsende deutliche Ca^{45} -Anreicherungen, woraus wir auf eine besondere Affinität des Calciums zum Lymphgewebe schließen.

Entsprechend dem guten Resorptionsvermögen der Lunge für gelöstes Calcium ist die bronchogene Abflimmerung nur von untergeordneter Bedeutung. Andererseits regt Calcium das Flimmerepithel an, wie seit Virchow bekannt ist.

Auf Histoautoradiographien, die mehrere Stunden nach Inhalationsende angefertigt wurden, ließ sich auffallend viel Ca^{45} in den Bronchialdrüsen nachweisen. Sehr wahrscheinlich ist auch in den Becherzellen Calcium angereichert. Durch teilweise Rückresorption des sezernierten Calciums entsteht ein Kreislauf, wie wir ihn früher auch bei Jod (Jung) postuliert haben.

Die alte Heubner'sche Beobachtung eines raschen und erheblichen Blutcalciumanstieges nach Einatmung hochprozentiger CaCl_2 -Tröpfchen können wir bestätigen. Denn bei hohem Calciumchloridangebot (Lösung 2 und 3 in Tab. 1) stellten wir eine rasche transpulmonale Resorption fest, die auf ein Maximum der Aktivität im Blut noch vor Beendigung der 30 Minuten dauernden Inhalation schließen läßt. Bei Verwendung kleiner Calciummengen (Lösung 1 in Tabelle 1) war hingegen eine auffallend lange Lungenretention zu erkennen (siehe Abb. 12). Dieses Ergebnis entspricht den Mitteilungen von Guglielmi und Mitarb., die noch 24 Stunden nach Inhalationsende eine meßbare Lungenaktivität feststellten.

Worauf sind diese Unterschiede zurückzuführen? Kleine Calciummengen werden bei Zufuhr in die Atemwege offenbar in der Lunge intra- und extrazellulär fixiert und größere Mengen (nach Absättigung der Lunge mit Ca-Ionen) transpulmonal resorbiert bzw. vermehrt abgeflimmert. Damit ist das Verhalten des inhalierten Calciums in der Lunge eine Dosisfrage.

Bei früheren Inhalationsuntersuchungen mit radioaktivem Phosphor (Schmidtke) haben wir einen ähnlichen Trägereffekt wie beim Calcium festgestellt, d. h. in der Versuchsserie ohne Trägerzusatz war eine hohe und bei 10^5 fachem Trägerzusatz eine relativ geringe Lungenretention zu beobachten. Anscheinend wird der Lungenfilter nach Aufsättigung mit körpereigenen Ionen vermehrt durchlässig und dadurch die transpulmonale Resorption erhöht. Außerdem wird die bronchogene Abflimmerung beschleunigt. Bei Trägerzusatzversuchen mit radioaktivem Yttrium und radioaktivem Zirkonium [Schmidtke und Mitarb. (1, 2)], also bei Verwendung von körperfremden Elementen, war dieses Phänomen nicht zu beobachten. In beiden Fällen war die Lungenretention bei dem Versuch ohne Trägerzusatz bereits hoch und wurde bei 10^6 fachem Angebot noch höher. In Abb. 14 ist der Verlauf der Lungenretention nach

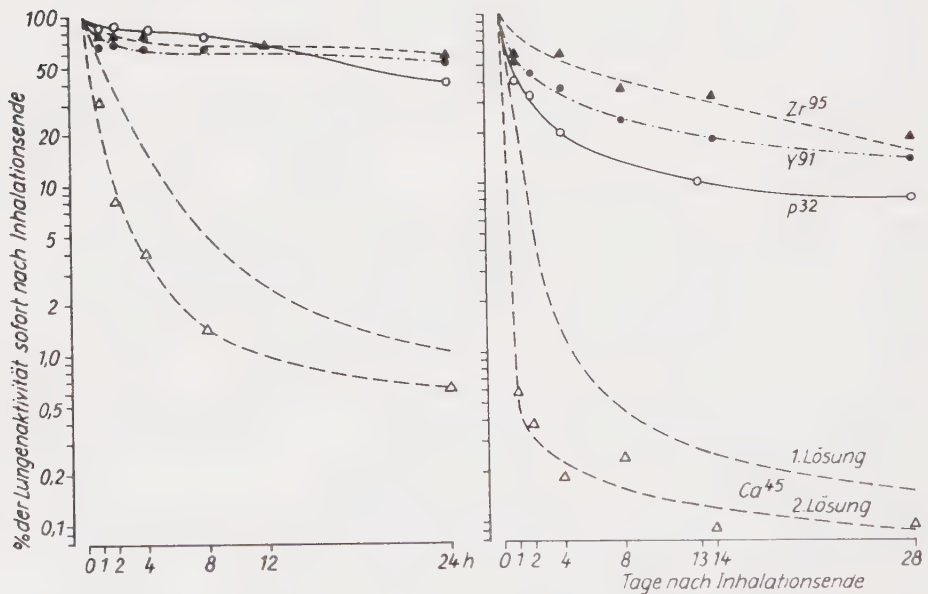


Abb. 14: Verlauf der Lungenretention nach Inhalation von $\text{Ca}^{45}\text{Cl}_2$ mit 10^3 und 10^4 -fachem Trägerzusatz, Na_2HPO_4 , Y^{91} -Chlorid und Zr^{95} -Oxalat, alle ohne Trägerzusatz, angegeben in Prozent der gemessenen Organaktivität nach Inhalationsende

Inhalation von $\text{Ca}^{45}\text{Cl}_2$ mit geringem und größerem Trägerzusatz (Lösung 1 und 2), nach $\text{Na}_2\text{HP}^{32}\text{O}_4$ ohne Trägerzusatz sowie nach Yttrium⁹¹-Chlorid und Zr^{95} -Oxalat, ebenfalls ohne Trägerzusatz, in Prozent der gemessenen Organaktivität nach Inhalationsende angegeben. Bei Inhalation von Ca^{45} mit dem geringsten Trägerzusatz (Lösung 1) hat, wie oben beschrieben, die Lungenretention zugenommen und sich der Kurve von P^{32} etwas genähert.

Obwohl alle 4 Elemente sog. Knochensucher sind, erfolgt bei den körpereigenen Elementen Calcium und Phosphor der Einbau ins Knochensystem rasch und bei Yttrium und Zirkonium langsam. Calcium und Phosphor verlassen hingegen den Körper sehr langsam, und zwar vorwiegend mit dem Urin, während die beiden körperfremden Stoffe Yttrium und Zirkonium relativ schnell und infolge der geringfügigen intestinalen Resorption vornehmlich über den Kot ausgeschieden werden.

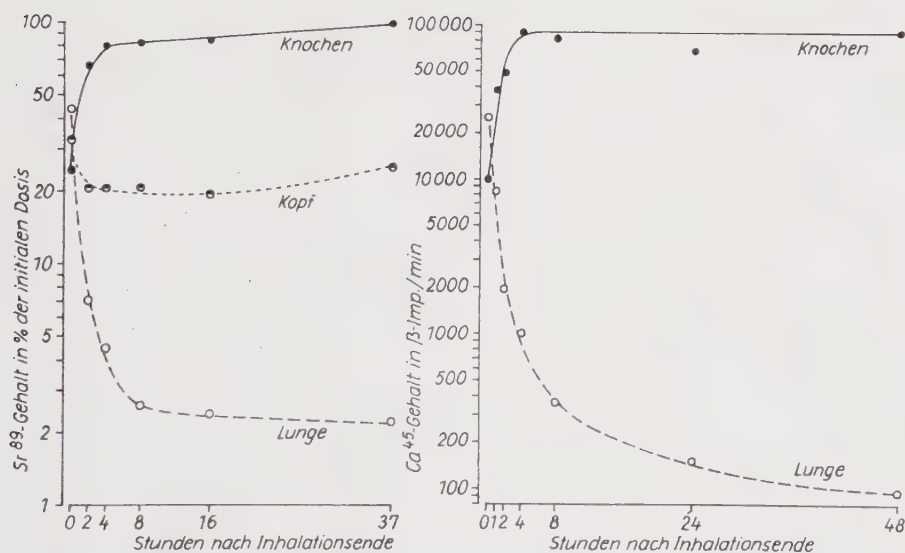


Abb. 15 a und b : Gegenüberstellung der Ergebnisse nach Inhalation von Sr^{89} (A b r a m s und Mitarb.) und Ca^{45} (eigene Untersuchungen).

- a) Sr^{89} -Gehalt von Lunge und Knochen in Prozent der initialen Dosis;
- b) Ca^{45} -Gehalt von Lunge und Knochen in β Imp./min./Organ

Calcium ist chemisch nahe verwandt mit Strontium, dessen Radioisotope bekanntlich eine große biologische Gefährdung darstellen. Vergleichende Untersuchungen nach Zufuhr auf verschiedenen Applikationswegen [Literatur bei

Comar und Mitarb. (2)] ergaben einen sog. Diskriminierungsfaktor bei der Resorption im Magen-Darm-Trakt, bei der renalen Ausscheidung (Della Rosa und Mitarb.), sowie bei der Sekretion in die Milch. Soweit wir die Literatur übersehen, liegen keine vergleichenden Untersuchungen von Calcium und Strontium nach Inhalation vor. Infolge unzureichender Versuchseinrichtungen konnten wir keine Strontium-Inhalation durchführen. Wir haben deshalb die Ergebnisse von Abrams und Mitarb., die Ratten ein trägerfreies Sr^{89} -Aerosol durch eine Trachealkanüle während 30 Minuten einatmen ließen, unseren Ca^{45} -Befunden gegenübergestellt (Abb. 15a und b). Es bestehen keine besonderen Unterschiede bezüglich der transpulmonalen Retention und der Einlagerung in das Skelettsystem. Ob trotzdem ein Diskriminierungsfaktor in der Lunge besteht, läßt sich durch vergleichende Untersuchungen unter identischen Bedingungen eruieren.

Zusammenfassung

An einer Versuchsserie von 112 Meerschweinchen, die $\text{Ca}^{45}\text{Cl}_2$ mit verschieden hohem inaktivem Trägerzusatz 30 Minuten lang inhalierten, wurden Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Ca^{45} über einen Zeitraum von 28 Tagen untersucht. Es ergaben sich folgende Befunde:

1. Im gesamten Atemtrakt wird Calcium gut resorbiert. Bereits vor Inhalationsende ist das Maximum der transpulmonalen Resorption erreicht, worauf die Aktivität im Blut sowie in den extrapulmonalen und extradiagnostischen Organen hinweist. Ein nicht unbeträchtlicher Anteil des echt gelösten Calciums wird in der Lunge über die Lymphwege aufgenommen. Erhebliche Ca^{45} -Konzentrationen im Lymphgewebe 24 Stunden nach Inhalationsende weisen darauf hin, daß Calcium lymphotrope Eigenschaften besitzt. Auch in den Bronchialdrüsen fand sich reichlich Ca^{45} ; durch Sekretion und teilweise Rückresorption besteht ein Kreislauf. Der bronchogenen Abflimmerung kommt infolge der guten Resorptionsverhältnisse keine große Bedeutung zu. Es ist bekannt, daß Calcium das Flimmerepithel anregt.

2. Etwa die Hälfte der inkorporierten Ca^{45} -Dosis findet sich kurz nach Inhalationsende im Magen-Darm-Trakt und wird dort in hohem Prozentsatz resorbiert.

3. Nach einer primären hämodynamischen Verteilung des pulmonal und intestinal resorbierten Calciums im Gesamtorganismus erfolgt eine rasche und intensive Anreicherung in das Skelettsystem, ohne daß innerhalb von 4 Wochen ein maximaler Wert erreicht wurde. Nach 4 Wochen beträgt die im Knochen vorhandene Ca^{45} -Menge 97,5% der retinierten Dosis. Der Knochen ist also das Organ mit der weitaus höchsten Strahlengefährdung.

4. Wie die quantitative Bestimmung der Ausscheidung des inhalierten bzw. inkorporierten Calciums ergab, sind während 4 Wochen lediglich 22% ausgeschieden worden, davon 82% über den Urin und 18% über den Kot. Die hohe Calciumretention ist durch den Einbau in den Knochen bedingt.

5. Inhalationsuntersuchungen mit geringem Trägerzusatz (Lösung 1) zeigen eine große Lungenretention im Vergleich zu Untersuchungen mit höherem Trägerzusatz (Lösung 2 und 3). Die den Meerschweinchen mit der Lösung 1 durch Inhalation zugeführte Calciummenge liegt größenordnungsmäßig im Bereich der Calciumaufnahme mit der Atemluft. Inhalationsuntersuchungen mit radioaktiven Indikatoren ohne bemerkenswerten Trägerzusatz eignen sich also vorzüglich als Modell zum Studium der mit der Atemluft beständig der Lunge und dem Gesamtorganismus zugeführten Spurenstoffe.

Literatur

- Abrams, R., H. C. Seibert, A. M. Potts, W. Lohr, S. Postel: Metabolism of inhaled fission product aerosols. MDDC-Report 248 (1946).
- Bersin, Th.: Biochemie der Mineral- und Spurenelemente. Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt a. M. 1963.
- Bronner, F. R. S. Harris, C. J. Maletskos, C. Benda: Studies in calcium metabolism. The fate of intravenously injected radiocalcium in human beings. J. clin. Invest. 35, 78—88 (1956).
- Bronner, F., R. S. Harris: Absorption and metabolism of calcium in human beings, studied with calcium-45. Ann. N. Y. Acad. Sci. 64, 314—325 (1956).
- Comar, C. L., F. Bronner: Mineral Metabolism. New York 1960/61.
- Comar, C. L., R. A. Monroe, W. J. Visek, S. L. Hansard (1): Comparison of two isotope methods for determination of endogenous fecal calcium. J. Nutrit. 50, 459—467 (1953).
- Comar, C. L., R. S. Russell, R. H. Wasserman (2): Strontium-calcium movement from soil to man. Science 126, 485—492 (1957).
- Cremer, H. D., W. Herr: Calcium und Strontium. In: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Herausg. von H. Schwiegk. J. Springer, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1953.
- Della Rosa, R. J., F. A. Smith, J. N. Stannard: The renal excretion of strontium and calcium in dogs. Int. J. Rad. Biol. 6, 557—578 (1961).
- Eger, W.: Allgemeine morphologische Physiologie und Pathologie des Knochengewebes unter Berücksichtigung calcipenischer Osteopathien. Der Internist 3, 267—282 (1962).
- Fanconi, G.: Die Wahrung der biologischen Konstante „Plasmacalcium“ und ihre Störungen. Schweiz. med. Wschr. 89, 471—478 (1959).
- Greenberg, D. M., F. M. Troesch: Study with radioactive isotopes on excretion of calcium and strontium by way of bile. Soc. exp. Biol. and med. Proc. 49, 488—491 (1942).
- Guglielmi, G., L. P. Borrelli, C. Zucconi: Assorbimento, Distribuzione ed Eliminazione del Ca^{45} Radioattivo somministrato per via endovenosa, sottocutanea, rettale, orale ed aerosolica. G. Med. milit. 106, 288—292 (1956).
- Harris, R. S., J. R. Moor, R. L. Wanner: Calcium metabolism in the monkey. J. clin. Invest. 40, 1766—1774 (1961).

- Harrison, H. E., H. C. Harrison (2): Studies with radiocalcium: The intestinal absorption of calcium. *J. biol. Chem.* 188, 83—90 (1951).
- Hayek, H. v.: Die menschliche Lunge. J. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1953.
- Heubner, W., P. Rona: Über den Kalkgehalt des Blutes bei kalkbehandelten Katzen. *Biochem. Z.* 93, 187—225 (1919).
- Hevesy, G. v.: Radioisotope für Untersuchungen in Physiologie, Pharmakologie und Diagnostik. Historische Übersicht der Anwendung von Isotopenindikatoren. In: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Herausg. von H. Schwiegk und F. Turba. 2. Aufl. J. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1961.
- Hungerland, H.: Calcium- und Phosphatstoffwechsel, In Zöllner: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. G. Thieme, Stuttgart 1957.
- Jung, P. G.: Tierexperimentelle Untersuchungen nach Aerosolinhalation und intraperitonealer Injektion von 131-Jodid. Inaugural-Dissertation, Freiburg 1959.
- Rossby, C. G., W. Egener: Persönliche Mitteilung von Neuwirth.
- Schiessle, W. (1): Über die Vorgänge bei der Inhalation von Aerosolen in der normalen Lunge. *Zschr. f. Aerosolforschg.* 2, 364—377 (1953).
- Schiessle, W. (2): Die Bedeutung der radioaktiven Isotope (P^{32} , I^{131}) in der medizinischen Aerosolforschung. *Zschr. Aerosol-Forschg.* 2, 120—122 (1956).
- Schiessle, W. (3): Tierexperimentelle Untersuchungen zur Verteilung von radioaktivem Phosphor (P^{32}), Jod (I^{131}) und Zirkonium (Zr^{90}) im Atemtrakt und in lungenfernen Organen nach Inhalation. *Zschr. Aerosol-Forschg.* 2, 104—120 (1957).
- Schiessle, W., K. Philipp, U. Jung-Langhorst, I. Schmidtke: Tierexperimentelle Inhalationsuntersuchungen mit radioaktivem Zirkonium. *Strahlentherapie* 116, 566—584 (1961).
- Schiessle, W., I. Schmidtke, K. Philipp, K. Fibich: Inhalationsversuche mit trägerfreiem $Y^{91} Cl_3$ beim Meerschweinchen. *Zbl. biol. Aerosol-Forschg.* 1, 12—36 (1963).
- Schmidtke, I.: Aerosolinhalationsversuche mit radioaktivem Phosphat beim Meerschweinchen. Inaugural-Dissertation, Freiburg 1958.
- Schmidtke, I., W. Schiessle, K. Philipp (1): Über den Einfluß des Trägerzusatzes bei Inhalationsversuchen mit $Y^{91} Cl_3$. *Strahlentherapie* 122, 124—136 (1963).
- Schmidtke, I., W. Schiessle und K. Philipp (2): Inhalationsversuche mit radioaktivem Zirkonium ohne und mit Trägerzusatz beim Meerschweinchen. *Zbl. Aerosol-Forschg.* 11, 5: 397—419 (1964).
- Schroff, E.: Inhalationsversuche mit radioaktivem Calcium ($Ca-45$) beim Meerschweinchen. Inaugural-Dissertation im Druck.
- Sherman, H. C.: Calcium and Phosphorus in Foods and Nutrition. Columbia University Press, 1947.
- Singer, L., W. D., Armstrong: Retention and turnover of radiocalcium by the skeleton of large rats. *Proc. Soc. exp. Biol.* 76, 229 (1951).
- Singer, L., M. Maqsood, A. B. Medlen, C. L. Comar: Endogenous and biliary excretion of calcium-45 and strontium-89. *Arch. Biochem.* 66, 404—410 (1957).
- Thomas, R. O., T. A. Litovitz, C. F. Geschickter: Alterations in dynamics of calcium metabolism by intraintestinal calcium reservoirs. *Amer. J. Physiol.* 176, 381—387 (1954).
- Virchow, R.: Über die Erregbarkeit der Flimmerzellen. *Arch. path. Anat.* 6, 133 (1854).

Lebenslauf

Am 6. November 1935 wurde ich, Ernst Schroff, als Sohn des Metzgermeisters Karl Schroff und seiner Frau Frieda, geb. Becherer, in Konstanz am Bodensee geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und anschließend das humanistische Gymnasium bis zur Untertertia. Von der 4. Klasse an war ich Schüler des Kollegs St. Blasien, wo ich im März 1956 das Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1957 begann ich das Studium der Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Ich bestand dort im Sommer 1959 die ärztliche Vorprüfung.

An der vorliegenden Dissertation arbeitete ich während des klinischen Studiums. Die Arbeit wurde im Dezember 1962 abgeschlossen.

Im Sommer 1963 schloß ich das Studium mit dem medizinischen Staatsexamen ab.